

THÈSE

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

Présentée et soutenue le 8 Mars 1899, à 1 heure

PAR

M^{lle} VERA RÉVELIOTTI

L'ACIDE PICRIQUE EST-IL TOXIQUE?

Président: M. CH. RICHET, Professeur

Juges: MM. TILLAX, Professeur

THIÉRY {
WIDAL { *Agrégés*

Le Candidat répondra aux questions qui lui seront faites sur les diverses parties de l'enseignement médical

PARIS

IMPRIMERIE DE SOURDS-MUETS

111 ter, RUE D'ALÉSIA

1899

236

THÈSE

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

FACULTE DE MÉDECINE DE PARIS

Doyen	MM. BROUARDEL.
Professeurs	MM.
Anatomie	FARABEUF.
Physiologie	Ch. RICHET.
Physique médicale	GARIEL.
Chimie organique et chimie minérale	GAUTIER.
Histoire naturelle médicale	BLANCHARD.
Pathologie et thérapeutique générales	BOUCHARD.
Pathologie médicale	HUTINEL.
Pathologie chirurgicale	{ DEBOVE.
Anatomie pathologique	LANNELONGUE.
Histologie	CORNIL.
Opérations et appareils	MATHIAS DUVAL.
Pharmacologie	TERRIER.
Thérapeutique et matière médicale	POUCHET.
Hygiène	LANDOUZY.
Médecine légale	PROUST.
Histoire de la médecine et de la chirurgie	BROUARDEL.
Pathologie comparée et expérimentale	LABOULBENE.
Clinique médicale	CHANTEMESSE.
Clinique des maladies des enfants	{ POTAIN.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	JACCOUD.
Clinique de pathologie mentale et des maladies de l'encéphale	{ HAYEM.
Clinique des maladies nerveuses	DIEULAFOY.
Clinique chirurgicale	GRANCHER.
Clinique ophtalmologique	FOURNIER.
Clinique des voies urinaires	JOFFROY.
Clinique d'accouchements	{ RAYMOND.
	DUPLAY.
	{ LE DENTU.
	TILLAUX.
	BERGER.
	{ PANAS.
	GUYON.
	PINARD.
	{ BUDIN.

Agrévés en exercice

MM.	MM.	MM.	MM.
ACHARD.	DUPRE.	MARIE.	THIERY.
ALBARRAN.	GAUCHER.	MENETRIER.	THOINOT.
ANDRE.	GILBERT.	NELATON.	TUFFIER.
BAR.	GILLES DE LA TOURETTE.	NETTER.	VARNIER.
BONNAIRE.	GLEY.	POIRIER, chef des tra-	WALTHER.
BROCA.	HARTMANN.	vaux anatomiques.	WEISS.
CHARRIN.	LANGLOIS.	RETTERER.	WIDAL.
CHASSEVANT.	LEPAGE.	RICARD.	WURTZ.
PIERRE DELBET.	LETULLE.	ROGER.	
DESGREZ.	MARFAN.	SEBILEAU.	

Secrétaire de la Faculté : PUPIN.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Année 1899

N°

THÈSE

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

Présentée et soutenue le 8 Mars 1899, à 1 heure

PAR

M^{lle} VERA RÉVELIOTTI

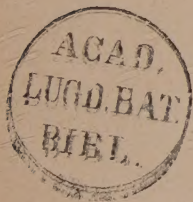
L'ACIDE PICRIQUE EST-IL TOXIQUE ?

Président : M. CH. RICHET, Professeur

Juges : MM. TILLAUD, Professeur

THIÉRY { *Agrégés*
WIDAL {

Le Candidat répondra aux questions qui lui seront faites sur les diverses parties de l'enseignement médical



PARIS

IMPRIMERIE DE SOURDS-MUETS

111 ter, RUE D'ALÉSIA

—
1899

AVANT-PROPOS

L'acide picrique, si efficacement employé par M. Thiéry dans le traitement des brûlures, a été le sujet d'une discussion à la Société de Chirurgie le 19 janvier 1898.

On lui attribua des accidents graves survenus chez deux enfants à la suite du pansement picrique. A quoi sont dus ces accidents? L'acide picrique est-il vraiment toxique? Quels sont les symptômes d'intoxication et quelle est la dose toxique? Ces accidents ne sont-ils pas dus à l'emploi de l'acide picrique mal dirigé? Voilà des questions qui sont intéressantes à étudier et que nous tâcherons de résoudre.

Nous avons recueilli pour cela toutes les observations sur l'empoisonnement par cet acide, quelques-unes sur l'érythème généralisé, puis nous avons fait des expériences sur les animaux ayant pour but de déterminer les symptômes d'intoxication et la dose toxique.

Mais avant d'aborder notre travail, nous sommes heureuse d'adresser nos remerciements à nos maîtres dont nous avons suivi l'enseignement médical.

Nous devons remercier tout particulièrement notre maître M. le docteur Thiéry, nous lui gardons la plus vive et sincère reconnaissance pour la grande bienveillance qu'il nous a toujours témoignée. Nous avons tiré un grand

profit de son enseignement si pratique et si clair et nous lui sommes redevable de nos connaissances en chirurgie.

C'est lui qui nous a inspiré le sujet de cette thèse.

M. le docteur Langlois nous a toujours guidé dans nos recherches pour cette thèse, nous n'oublierons pas quelle a été son obligeance et nous l'assurons de notre vive gratitude.

Que M. le docteur Charrin nous permette de lui témoigner le profond respect que nous lui gardons. Nous conservons de l'année de stage passée dans son service le plus agréable des souvenirs.

Nous tenons à exprimer notre profonde reconnaissance à M. le docteur Tuffier, dont les leçons si instructives et si claires resteront gravées dans notre mémoire.

Que M. le docteur Gaston, qui a bien voulu nous communiquer les observations, reçoive aussi nos remerciements.

M. le professeur Richet, avec sa bonne grâce habituelle, a bien voulu nous admettre dans son laboratoire, il accepte aujourd'hui la présidence de notre thèse; qu'il veuille bien croire combien nous ressentons l'honneur qu'il nous fait.

CHAPITRE PREMIER

I. — Propriétés chimiques de l'acide picrique

Avant de parler de l'intoxication par l'acide picrique, il est nécessaire d'exposer brièvement ses propriétés chimiques et les moyens de recherche de cet acide.

L'acide picrique dont la formule est $C^6H^3(AzO^3)^3$, découvert en 1788 par Haussmann, est un trinitrophénol; on l'appelle encore acide trinitrophénique, acide carbazotique, jaune amer de Welter, acide crysolénique, acide picranique, etc. Il prend naissance chaque fois que l'acide azotique agit sur le phénol, sur l'indigo, sur la salicine, l'aloès la coumarine, etc. L'acide picrique cristallise en fines aiguilles jaune citron, fusibles à 122° , 5 en une huile jaune qui forme des cristaux par le refroidissement; si on le chauffe brusquement il détone avec violence en dégageant de l'azote, du bioxyde d'azote, de l'acide carbonique, de l'acide cyanhydrique, un gaz combustible, et en laissant un résidu de charbon. Il a une saveur très amère, il est peu soluble dans l'eau froide, sa solution est plus jaune que l'acide solide et colore fortement en jaune la peau, la laine et la soie (1 milligramme d'acide picrique communique une teinte sensiblement jaune à 1 litre d'eau). Il se dissout

très bien dans l'eau bouillante (12 grammes pour 1 litre d'eau), dans l'alcool (10 0/0) et l'éther (20 0/0), dans l'acide sulfurique concentré, dans l'acide azotique. Les solutions d'acide picrique dans le pétrole, la benzine et le chloroforme sont presque incolores et ne se colorent en jaune que lorsque l'acide commence à se décomposer ou lorsqu'on ajoute une goutte d'eau; dans les autres dissolvants elles sont jaunes. Les dissolvants éther, pétrole, benzine, chloroforme n'enlèvent jamais complètement l'acide picrique aux solutions aqueuses; l'alcool amylique, au contraire, si les liqueurs sont acidulées avec de l'acide sulfurique, peut enlever à peu près complètement. Sous l'influence du chlore, du chlorure de chaux, d'un mélange d'acide chlorhydrique et de chlorate de potasse, il se convertit en chloropierine et chloranile. Avec l'eau de brome on obtient de la bromopierine et de la perbromoquinone. Le perchlorure de phosphore le transforme en chlorure de picryle ou trinitrophényle $C^6H^3(AzH)^3Cl$. Avec le cyanure de potassium dissous dans l'eau, il fournit de l'acide iso-purpurique ou picrocyanique $C^6H^5Az^5O^6$.

L'acide picrique constitue un réactif très sensible des alcaloïdes; il précipite de leurs solutions non seulement des alcaloïdes, mais encore leurs sulfates quel que soit le degré de leur acidité. Les bases qui sont surtout précipitées par l'acide picrique sont la brucine, la strychnine, la vératrine, la quinine, la quinidine, la cinchonine et plusieurs alcaloïdes de l'opium; la morphine et l'atropine ne sont précipitées qu'en solution neutre concentrée; le précipité

est soluble dans un excès d'eau. L'acide picrique forme avec les bases des sels cristallisables, colorés en jaune et qui détonent avec violence lorsqu'on les chauffe. Un des plus intéressants de ces sels est le picrate de potassium $C^6H^3(AzO^3)^3KO$, peu soluble dans l'eau froide, soluble dans 14 parties d'eau bouillante, presque insoluble dans l'alcool, et qui forme des prismes jaunes à reflets métalliques; l'acide picrique, d'après Sozewitsch, est un antiseptique plus puissant que l'acide phénique et l'acide salicylique.

II. — Des différents moyens de recherche de l'acide picrique.

1) Le meilleur moyen pour déceler l'acide picrique dans l'urine est de plonger des fils de soie ou de laine qui après un séjour de quelques heures se colorent en jaune et cette coloration ne se détruit ni par l'eau, ni par l'alcool.

2) Si on mélange l'urine picriquée qu'on a alcalinisée au préalable avec du cyanure de potassium et si on chauffe, elle se colore en rouge foncé. Cette réaction est sensible à 1/4000.

3) La glucose chauffée avec une solution alcaline étendue et de l'acide picrique donne une coloration rouge de sang.

4) Une solution de sulfate de cuivre ammoniacal est précipitée en vert par l'acide picrique même à 1/5000. Ce précipité cristallin, examiné à la lumière polarisée, présente de vifs reflets irisés.

5) La potasse ou un sel de potassium agité avec la solution d'acide picrique donne un précipité jaune de picrate potassique, qui séché, détone par un choc ou la chaleur.

6) Chauffé doucement avec une goutte d'acide sulfurique et des traces de peroxyde de manganèse il dégage des vapeurs rutilantes.

Pour rechercher l'acide picrique dans la bière ou dans une autre liqueur, on évapore le liquide à consistance de sirop et le résidu est repris par cinq fois son volume d'alcool à 93° et acidulé franchement par de l'acide sulfurique, on l'agite et on l'abandonne pendant 24 heures après quoi on le jette sur le filtre. La liqueur obtenue, plus ou moins colorée en jaune, servira à caractériser la présence de l'acide picrique.

7) Si on mélange la liqueur qui contient l'acide picrique avec l'éther, ce dernier se colore en jaune et surnage.

8) Si on y verse de l'éther et qu'on ajoute de la potasse ou de la lessive de soude et qu'on agite ce mélange, la lessive enlève à l'éther l'acide picrique, se colore en jaune et se précipite au fond du vase, tandis que l'éther surnage.

9) L'urine avec le chloroforme prend une coloration rouge jaunâtre très intense.

10) Les acides chlorhydrique, acétique et azotique décolorent l'urine qui renferme de l'acide picrique.

CHAPITRE II

I. — Différents cas d'intoxication par l'acide picrique

Les intoxications par l'acide picrique sont excessivement rares. On ne cite que cinq cas d'intoxication par ingestion accidentelle ou dans un but de suicide, deux cas du Docteur Latouche à la suite d'application sur la plaie d'un mélange d'acide picrique et de vaseline chez deux enfants gravement brûlés, et quelques cas où cet acide a provoqué un érythème généralisé.

Ces cas sont les suivants :

PREMIÈRE OBSERVATION

(*Adler Wien., med. Woch. 1880*)

Le 30 mars 1874 une jeune fille ayant voulu se suicider prit une cuillerée à soupe d'acide picrique cristallisé dans un verre d'eau. Immédiatement après elle commença à vomir et vomit ainsi cinq fois avant d'être admise à l'hôpital ; la nuit elle avait de la diarrhée jaune, la peau et les conjonctives deviennent uniformément jaunes ayant beaucoup de ressemblance avec la peau d'un ictérique ; l'urine, d'un rouge-jaunâtre, ne renferme ni albumine, ni pigments biliaires, la température n'est pas trop élevée, la malade se

sent assez bien et se plaint seulement de la pesanteur au creux épigastrique et de quelques douleurs vagues à la région du foie; le jour suivant l'urine contenait encore de l'acide picrique, la diarrhée et les douleurs disparaissent et quelques jours après la malade pouvait quitter l'hôpital complètement guérie. L'analyse des urines faite par le professeur Ludwig révéla la présence d'acide picrique et encore 6 jours après l'ingestion de médicament on pouvait remarquer l'existence de traces d'acide picrique.

DEUXIÈME OBSERVATION

*Un cas d'intoxication par l'acide picrique
cité par le professeur Halla (Med. Woch., Prag. 1882).*

N., qui travaillait à la fabrique de chapeaux de paille à Prague, après avoir lu qu'une femme employait l'acide picrique pour se suicider, est décidé de finir sa vie par le même procédé. A 8 heures du soir il a mis dans une demi-tasse de café une cuillerée à café d'acide picrique cristallisé. Il conservait le goût amer dans la bouche et une heure après il commençait à vomir sans éprouver de douleur stomacale; la diarrhée était très abondante, les vomissements se répètent de plus en plus, on lui fait le lavage de l'estomac et on retire un liquide jaune qui révèle la présence de l'acide picrique. La peau et la conjonctive étaient colorées en jaune, le pouls rapide, la température axillaire était au 39° et à 9 heures monte à 40°. Il existait un prurit généralisé insupportable, agitation pendant la nuit, le lendemain matin on lui fait un lavage de l'estomac et l'eau retirée ne

renferme pas d'acide picrique. La muqueuse de la bouche, du voile du palais est colorée en jaune intense, les pommettes sont rouges, fébriles, tout le corps est couvert d'un érythème scarlatiniforme qui laisse la couleur jaune fondamentale. Sur le thorax, du côté de la flexion aux deux bras et surtout au niveau du coude la couleur bleuâtre ne disparaît pas complètement.

L'estomac est un peu tendu, mais pas dilaté. Le foie n'est pas gros, la rate se trouve entre les 10^{me} et 12^{me} côtes. Le malade est très affaibli, il a des crampes d'estomac, de la céphalalgie, pollakiurie et une diarrhée vert-brunâtre qui révèle la présence de l'acide picrique et de pigments biliaires, mais pas de sang.

L'urine, dont la quantité excrétée en 24 heures était 500 centimètres cubes est assez limpide, acide, colorée en rouge-brun ; qui laisse sur le filtre des cristaux rouge-brun formé par l'acide urique. Une goutte d'acide nitrique décolore ces cristaux rouges, mais ne donne pas la réaction des pigments biliaires ; l'urine avec le chloroforme prend une coloration rouge-jaunâtre très intense : l'urine ne révèle pas la présence d'albumine, elle renfermait de l'indican mais pas de sang. Si on agite l'urine avec l'éther sulfurique, l'éther prend la coloration jaune clair, surnage et montre ainsi la présence de l'acide picrique. L'analyse microscopique de cette urine montre de nombreuses cellules lymphatiques, les unes jaunes les autres brunes et granuleuses, des nombreuses cellules épithéliales du rein, des cylindres hyalins. Les nombreux cylindres granuleux et

foncés avaient 17 μ en largeur et 130 μ en longueur. L'examen ophtalmoscopique ne révèle ni hémorragie rétinienne ni pouls rétinien. Sur la partie nasale de deux papilles on a remarqué des taches gris-rougeâtres. L'après-midi le malade se sentait mieux, le prurit persiste, l'érythème est intense. La peau et les muscles du cou et des pectoraux sont très sensibles, la température à 6 heures est à 39°, le pouls est à 114, plus plein, rapide et dicrote.

Troisième jour. — Apyrexie, l'érythème devient humide puis se dessèche et pâlit, la peau n'est plus chaude, la faiblesse est encore très marquée, la diarrhée est vert-brune, l'urine renferme de l'acide picrique.

Quatrième jour. — Pas de fièvre le matin, la coloration jaune de la peau et des muqueuses pâlit, l'érythème du bas-ventre et des pieds est encore intense, la desquamation cutanée se fait sur la région lombaire, l'urine est rouge-jaune plus claire, renferme des traces d'albumine, la diarrhée est jaune-brune.

Cinquième jour. — La température est à 38°,5, le pouls est à 108, l'urine renferme de l'acide picrique, des urates, des cylindres et des cellules de l'épithélium, des canalicules urinaires, les crachats sont visqueux, purulents jaunâtres (le malade est un phtisique).

Sixième jour. — Le matin la température — 38°, l'érythème sur la poitrine plus pâle, le prurit est disparu. L'urine présente des traces d'albumine, une réaction picrique, un peu d'indican, des cylindres et des cristaux d'acide urique.

Septième jour. — L'urine est claire, les cristaux dispa-

raissent, il reste des traces d'acide picrique, l'érythème ne persiste que sur le ventre, l'épiderme se desquame sur le dos et sur les jambes, température 37°,5, pouls 90.

Huitième jour. — L'érythème est disparu, la desquamation est plus considérable, l'urine transparente ne renferme pas d'albumine, mais des traces d'acide picrique; expectoration abondante qui renferme encore des traces d'acide picrique, température 39° (soir), pouls 108.

Dixième jour, l'érythème et la pigmentation sont disparus complètement, la conjonctive est un peu jaune, la diarrhée est abondante.

29 novembre, quatorzième jour. — Pas d'acide picrique dans l'urine, la tuberculose n'a pas fait de progrès et le malade pendant les trois derniers jours n'avait pas de fièvre, le poids du corps augmente, les crachats renferment beaucoup de bacilles de Koch. — Guérison.

TROISIÈME OBSERVATION

Un cas d'empoisonnement par l'acide picrique cité par le professeur Halla (Wienne Med. Presse, 1882).

Un ouvrier a pris une cueillerée à soupe d'acide picrique; aussitôt après il a des vomissements et la diarrhée; on lui fait le lavage de l'estomac. L'urine était colorée en jaune ictérique, la peau avait une coloration jaune un peu rougeâtre, la fièvre était peu intense, le malade accusait un goût amer dans la bouche. L'analyse du sang donnait des résultats négatifs: le nombre des globules blancs était un peu augmenté, la santé générale était satisfaisante et le malade pouvait quitter l'hôpital guéri.

QUATRIÈME OBSERVATION

Un cas d'empoisonnement par l'acide picrique
(Dr Karplus, *Ztschr. f. Klin. med. Berl.* XXV, 210, 219).

Le 23 janvier à 7 heures du soir était admis à la clinique un homme de 42 ans. Il dit avoir avalé, deux heures auparavant, 10 grammes d'acide picrique employé dans le commerce, soit 5 gr. 8 d'acide pur. Aussitôt après il commençait à vomir et pendant 24 heures il a vomi six ou huit fois; il se plaignait de quelques douleurs dans l'estomac, dans la bouche et dans le pharynx, douleurs qui augmentaient avec les déglutitions. Quelques temps après le malade était couvert de sueurs abondantes et la partie interne de la lèvre inférieure était couverte de vésicules herpétiformes: température 37°,6, pouls 104. La pression dans les veines est basse. Les battements du cœur sont normaux, il existe une douleur à l'épigastre à la pression un peu à gauche de la ligne médiane. A 7 heures et demie, les vomissements recommencent et ont une coloration jaune. Comme nourriture, on lui donne des blancs d'œuf et du lait. Les vomissements recommencent encore et ont l'aspect d'un liquide rougeâtre aqueux, contenant des mucosités; il a rendu ainsi 200 centimètres cubes de liquide. L'urine de ce malade contenait des traces d'albumine, mais pas d'indican, ni de pigments biliaires.

24 janvier. — Le malade n'a pas dormi la nuit, il avait une soif vive. La douleur du pharynx est disparue; la quan-

tité d'urine est de 600 centimètres cubes et elle est rouge, jaunâtre, acide, sa densité — 1016; dans le sédiment, rien d'anormal : ni sang, ni urobiline. Les globules rouges du sang sont normaux comme forme et composition, le nombre de globules blancs est augmenté. Il existe de l'anorexie.

Quatrième jour. — Le malade a eu de l'insomnie, pas de douleur à la pression de l'abdomen, la peau est moins colorée, la température 36°,2, le pouls 72. Pendant la nuit la quantité d'urine est de 100 centimètres cubes, l'urine est rouge, ne contient pas d'albumine.

Cinquième jour. — La quantité d'urine éliminée dans les dernières 24 heures s'élève à 1.200 grammes, le malade se sent beaucoup mieux.

Onzième jour. — La coloration jaune de la peau est disparue, la sclérotique est moins colorée, la quantité d'urine est de 1.500 grammes, l'acide picrique dans l'urine ne se révèle qu'en présence d'acide chlorhydrique.

Treizième jour. — La coloration jaune de la sclérotique est disparue, mais dans l'urine on relève encore de faibles quantités d'acide picrique.

Du cinquième au douzième jour, le malade augmente de poids de 2 kilogrammes.

CINQUIÈME OBSERVATION

(West, 1896. *Brit. Med. Lond.*)

Un homme âgé de 45 ans a pris un jour quelque chose qu'il a pensé être une poudre sulfureuse qu'il avait l'habi-

tude de s'administrer, mais, comme il s'en est aperçu après, ce n'était autre chose que de l'acide picrique très employé dans son commerce pour la teinture. La quantité qu'il a prise était à peu près une cuillerée à soupe. Aucune conséquence fâcheuse immédiate n'en résulta, ce fut seulement quelques heures après qu'il s'aperçut de son erreur; il se plaignait d'une légère céphalalgie frontale, d'une douleur de l'abdomen et des reins, il était jaune, ses urines contenaient de la bile et du sang. Le jour suivant la jaunisse a légèrement diminué quoique les douleurs abdominale et lombaire persistassent. En outre, on constata l'écoulement exagéré des larmes, les conjonctives étaient injectées, une abondante sécrétion de la muqueuse nasale se produisait, l'urine contenait encore du sang. Trois jours après, le malade était rétabli, quoique une légère teinte jaune persistât encore.

M. West d'après cette observation dit, que l'acide picrique peut être classé au même rang que les médicaments suivants : phosphore, antimoine, arsenic, qui pris à une dose dangereuse produisent ce qu'on appelle la jaunisse hémotogène laquelle est due à l'action de l'agent toxique sur les globules rouges du sang, action qui consiste en une destruction de ces globules et la mise en liberté de leur hémoglobine.

Toutes ces observations nous montrent que malgré qu'il y ait eu absorption d'une dose énorme incontestablement toxique cependant il y a eu 5 guérisons sur 5 cas et que l'application comme pansement d'une solution faible d'acide

picrique sur la peau (12 0/000) ne pourrait en aucun cas provoquer l'intoxication.

Observations sur deux cas d'intoxication par l'acide picrique dans le traitement des brûlures.

(Par M. le Docteur Latouche.)

Le 14 décembre 1896, un paysan de Fretoy, près Lucenay-L'Evêque, revenant de la foire d'Autun, apportait chez lui cinq kilogrammes de poudre de mine.

Dans la chambre, autour du poêle, se tenaient quatre personnes parmi lesquelles deux enfants : C... Antoine, âgé de onze ans, et C... Jean, son frère, âgé de quatre ans.

La poudre fut déposée dans la chambre et l'un des paquets s'étant ouvert en route, une partie de la poudre avait été mélangée à de l'avoine; le paysan se mit en devoir de faire le triage devant le poêle. A un moment donné une explosion formidable eut lieu et les quatre personnes assises près de là furent brûlées à la figure et aux mains.

Nous eûmes à soigner les deux enfants de onze et quatre ans dont nous venons de parler. Tous les deux avaient la figure et les mains atteintes. L'ainé portait des brûlures du deuxième degré. Toute la face tuméfiée est couverte de vastes phlyctènes, l'intérieur de la bouche, principalement au niveau des lèvres, était brûlé, enfin les mains dans toutes les parties dorsales présentaient des lésions analogues.

Le plus jeune était porteur de brûlures absolument sem-

blables quant à l'étendue et à la situation, mais sur certains points, notamment aux mains, au front et aux tempes, elles arrivaient au troisième degré.

Les personnes présentes à l'accident avaient pansé ces enfants avec de l'huile, et c'est recouverts de ce masque à l'huile et à l'ouate qu'ils me furent amenés à l'hôpital d'Autun le 14 décembre 1896.

Après lavages à l'eau boriquée tiède de toutes les parties atteintes, je fis à chacun des blessés un pansement à l'eau stérilisée saturée d'acide picrique.

Au moment de l'application des compresses trempées dans le médicament et qui furent recouvertes d'ouate, *les enfants ne manifestèrent pas de douleur*, mais environ cinq minutes après, ils commencèrent à crier, à se plaindre de brûlures vives, et la douleur dura environ une demi-heure, *après quoi ils s'endormirent*. Les jours suivants il n'y eut pas de souffrance locale.

Le second pansement fut fait cinq jours après dans des conditions semblables au premier. Les brûlures présentaient un bon aspect, il n'y avait pour l'ainé aucune suppuration, mais partout des croûtes sèches; quant au plus jeune des sujets, les parties brûlées profondément, principalement aux mains, étaient recouvertes de pus, mais en résumé, localement, *l'état était des plus satisfaisants*.

La douleur avec sensation de brûlure fut aussi vive et aussi longue à ce second pansement qu'au premier; aussi, croyant agir au mieux, je substituai lors du troisième pansement à la solution aqueuse saturée, une pommade à la

vaseline à 10 0/0. J'étendis cette pommade sur des compresses aseptiques et enveloppai ainsi toutes les surfaces brûlées. Chaque enfant reçut environ 200 grammes de cette pommade. L'effet produit fut déplorable.

A peine portés dans leurs lits, ils se mirent à pousser de vrais hurlements, criant qu'on les brûlait, qu'on les piquait et ce n'est qu'au bout de trois heures qu'ils se calmèrent et s'endormirent. Je dois dire toutefois que les jours suivants il n'y eut plus la moindre sensation pénible.

La nuit qui suivit le pansement fut, pour les deux malades, sans sommeil; vingt-quatre heures après, ils furent pris l'un et l'autre de vomissements, d'abord spontanés et à vide, bientôt suivis du rejet de tout ce qui était ingéré. Ces vomissements qui durèrent exactement vingt-quatre heures, ne s'accompagnaient d'aucun phénomène douloureux. Les enfants se soulevaient et d'une seule nausée rendaient ce qu'ils venaient de prendre. Il y eut environ pour chacun douze de ces vomissements.

En même temps apparurent des coliques accompagnées de selles diarrhéiques très jaunes qui ne cédèrent également qu'après vingt-quatre heures et se répétèrent de douze à quinze fois.

La peau prit une coloration jaune intense ainsi que les sclérotiques.

Les deux malades étaient absorbés, comme hébétés. L'aîné des enfants présenta ces phénomènes cérébraux peu accentués, mais le plus jeune nous inquiéta beaucoup. Il était somnolent, abattu, inerte, ne pouvant soutenir sa tête,

répondant à peine, vomissant ou évacuant sans même se soulever et refusant toute alimentation.

Les urines, rares, étaient absolument noires, tant était considérable la quantité d'acide picrique renfermé.

Toutefois, *elles ne contenaient pas d'albumine.*

L'examen fait par M. Letort, pharmacien à Autun, donna les résultats suivants.

Analyse d'une urine envoyée par M. le docteur
Latouche, le 30 janvier 1897.

Caractères généraux. — Le liquide présenté pour l'analyse est contenu dans un flacon de 150 centilitres, sa *couleur* est jaune rougeâtre, son *odeur* faiblement urineuse, sa *densité* = 1015. La réaction est fortement acide. Le liquide laisse à la longue déposer un sédiment léger.

Éléments anormaux. — La chaleur, l'alcool absolu, l'iodhydrargyrate de mercure et de potassium, l'acide nitrique ne donnent lieu à aucune précipitation, même au bout d'une demi-heure. Il n'existe donc pas d'*albumine*.

La liqueur de Fehling, la potasse, employées après défécation du liquide, donnent des résultats négatifs, donc absence de *sucré*.

Acide picrique. — En traitant l'urine par les dissolvants volatils non miscibles à l'eau, tels que l'éther, la benzine, on s'aperçoit que ceux-ci se colorent fortement en jaune. Un traitement suffisamment long avec des quantités d'éther

pur finit par décolorer en partie l'urine en lui enlevant la majeure partie du produit qui la colorait. Cet éther jaune, évaporé à faible température, laisse déposer des cristaux qui, vus au microscope, se montrent sous l'aspect de lamelles rectangulaires allongées, brillantes, d'un beau jaune.

Avec ce produit jaune cristallisé nous avons fait les essais suivants :

1° Ce corps est peu soluble dans l'eau, mais assez cependant pour lui donner une coloration jaune intense. Il est très soluble dans l'éther, la benzine. Les solutions teignent en jaune la soie, le coton, la laine. Quelques cristaux écrasés sur la peau laissent une coloration jaune de la peau.

2° Chauffé doucement avec une goutte d'acide sulfurique et des traces de peroxyde de manganèse, il dégage des vapeurs rutilantes.

3° Avec le sulfate de cuivre ammoniacal il donne un précipité cristallin verdâtre. Enfin, traité à chaud par une goutte d'ammoniaque et deux gouttes d'une solution concentrée de cyanure de potassium, il donne une coloration rouge caractéristique d'isopurpurate.

De toutes les réactions précédentes il demeure établi que le produit en question ne peut être que de l'*acide picrique*, et c'est sa présence qui donne à l'urine son intense coloration.

La comparaison faite avec une solution titrée d'acide picrique permet d'évaluer son poids à 1 gr. 40 par litre

d'urine. C'est une solution saturée et dans l'eau pure (ne contenant pas de sels alcalins) il serait certainement moins soluble (1).

Conclusion. — L'urine analysée est rendue pathologique par la présence de l'*acide picrique*, mais elle ne renferme aucun autre élément anormal.

Signé : L. LETORT, pharmacien.

En même temps les petits malades se plaignaient de douleurs vives dans les jambes, qui cependant ne présentaient aucune lésion appréciable de la peau et n'étaient pas brûlées.

Cet état grave *dura peu chez l'aîné; qui, rapidement, en 48 heures, reprit sa gaieté et son appétit.*

Mais le plus jeune resta 8 jours très souffrant, faible, ne dormant pas, ne mangeant pas et dans un état d'abattement cérébral qui cependant disparut progressivement.

Un dernier pansement *fait à l'aîné des enfants avec la solution aqueuse n'amena aucun accident* et la guérison était telle, au bout de vingt-cinq jours, qu'il pouvait quitter l'hôpital non pas guéri, mais en voie de guérison et porteur de croûtes sèches recouvrant un épiderme normalement formé.

Les urines restèrent toutefois jaunes pendant une dizaine de jours, ainsi que la peau, mais il n'y avait pas d'albumine et *l'état général était excellent.*

(1) Ceci est une erreur colossale contraire à la chimie de l'acide picrique : le pharmacien à qui nous l'avons fait remarquer a prétendu qu'il y avait eu erreur (?) de transcription et qu'il fallait lire 14 grammes.

Le plus jeune des enfants fut pansé une dernière fois avec l'acide picrique. Vu la gravité plus grande de ses brûlures, nous n'hésitâmes pas, malgré les accidents précédents, à faire encore l'emploi du médicament. Mais alors nous usâmes seulement 40 grammes de la pommade à 100/0. Il y eut encore douleur au moment de l'application mais bien moins vive, et six heures après le pansement, l'enfant fut repris de coliques avec évacuations comme auparavant. Toutefois ces accidents furent bien moins intenses, il y eut seulement trois évacuations et pas de vomissements. Néanmoins, par prudence, à dater de ce jour, nous cessâmes l'acide picrique et pansâmes le brûlé avec des compresses sèches antiseptiques, nous contentant pour les renouveler et les décoller de les arroser avec la solution aqueuse saturée au moment du pansement.

Dès lors nous n'eûmes plus aucun accident à signaler et l'enfant est guéri aujourd'hui sur tous les points brûlés au deuxième degré. Les mains et les tempes dont les lésions étaient plus profondes ne sont pas encore complètement cicatrisées, mais il n'y a plus que des plaies sans importance.

Ces deux cas nous permettent de constater qu'avant l'application de 200 grammes de pommade à la vaseline contenant 20 grammes d'acide picrique pur, les enfants allaient bien, l'état était des plus satisfaisants, et par conséquent le pansement picriqué était très efficace. Ce changement d'état est dû vraisemblablement à l'intoxication car 20 grammes d'acide picrique est une dose toxique dont

l'emploi est tout à fait contraire aux indications données par M. Thiéry, qui le préconise en solution aqueuse à 12 0/00 et ainsi employé, l'acide picrique ne peut en aucun cas produire l'intoxication générale.

Décrivons maintenant deux cas d'érythème généralisé provoqué par l'acide picrique, observés dans le service de M. le professeur Fournier.

PREMIÈRE OBSERVATION

(Par MM. Gaston et Chatelineau.)

*Eruption eczématiforme (érythémato-papulo-vésiculeuse)
d'origine picriquée.*

Le 3 avril 1898 entrant dans le service de M. le Professeur Fournier, une malade âgée de 40 ans, ménagère, atteinte d'une éruption eczématiforme survenue dans les conditions suivantes :

En voulant saisir une marmite remplie de bouillon en pleine ébullition, la malade a maladroitement renversé le contenu de la marmite sur le bras gauche, se faisant ainsi à la face externe de l'avant-bras et à la face dorsale de la main deux vastes et profondes brûlures qui dénudèrent le derme, produisant une plaie bourgeonnante et suppurante.

Immédiatement pansée à l'acide picrique, la malade n'éprouve pendant deux jours aucun malaise. Le troisième jour, se développe autour de chaque ulcération une bande érythémateuse, d'un rouge vif, violacé. Tout autour de

cette alvéole se lit ensuite une éruption de papules saillantes qui s'accompagnait d'un violent prurit.

Peu à peu cette éruption papuleuse se mit à gagner tout le bras. L'érythème s'étendit d'une façon irrégulière, se localisant surtout aux plis articulaires du bras et au pli du coude.

Quand la malade vint à l'hôpital l'éruption avait gagné symétriquement l'avant-bras droit, offrant à ce niveau sur le dos de la main droite et le tiers inférieur de l'avant-bras une exfoliation intense avec rougeur violacée. Sur la face externe et le tiers supérieur du bras, une éruption d'aspect papulo-vésiculeux.

Les faces antérieures et postérieures des cuisses, les fesses étaient également érythémateuses et sur ce fond érythémateux existaient de nombreuses papules. Au côté gauche du cou existaient des lésions analogues, mais atteignant une intensité remarquable.

Il existait un vaste placard rouge, exfolié, s'étendant verticalement du bord inférieur du maxillaire inférieur gauche à la clavicule du même côté et transversalement allant de la nuque à la ligne médiane du cou. En bordure du placard, un semis de papules rouges saillantes et de taches pigmentaires. Ce placard éruptif cervical était légèrement squameux et, sauf en certains points de l'éruption, il n'y avait eu qu'un suintement modéré, le début avait été légèrement fébrile, le prurit très accentué s'était atténué, mais persistait encore.

C'était la première fois que la malade souffrait d'une

éruption. L'examen clinique ne décelait chez elle aucun trouble organique. Les reflexes et la sensibilité étaient normaux. L'examen des urines était négatif.

Sur le bras gauche on voyait encore des taches jaunes produites par l'acide picrique.

Nous avons dit (M. Gaston qui parle) dans quelles conditions avaient été faites les brûlures. La malade en avait ressenti une secousse morale violente. Il faut ajouter que sa profession de ménagère donnait à penser qu'il pouvait y avoir une influence éthylique possible. Sans avoir de renseignements nets sur ce point il n'est pas douteux que l'excitabilité nerveuse de la malade, des insomnies, des pituites matinales, un léger tremblement et un état saburral des voies digestives pouvaient être mis sur le compte d'une légère intoxication professionnelle. Enfin une donnée étiologique des plus importantes nous est fournie par le commémoratif d'une grippe antérieure qui avait été fort longue et dont la malade était à peine convalescente.

L'acide picrique aurait-il sans ces conditions pu produire à lui tout seul une intoxication ? Il nous semble qu'il y avait chez cette malade de nombreuses causes prédisposantes qui en s'associant ont pu produire l'aspect éruptif actuel qui par son aspect et son évolution tient à la fois des dermites lymphangitiques parasitaires et des nevrodermites toxiques.

DEUXIÈME OBSERVATION

(Personnelle.)

X..., âgée de 33 ans, cuisinière, est entrée le 5 mai 1898 dans le service présentant un érythème généralisé à la suite d'applications d'acide picrique. Son histoire est la suivante :

Dans ses antécédents on note la rougeole à 16 ans; actuellement elle est atteinte d'une gastrite chronique.

Sept jours avant l'accident qui l'amène ici, la malade a été atteinte d'une grippe. Le 17 avril, étant à peine convalescente de sa grippe, elle renversa de l'eau bouillante sur la jambe gauche; il en résulta une brûlure au deuxième degré, ayant pour siège la région du cou de pied, partie externe; elle ne prit aucun soin antiseptique de la brûlure et se contenta d'appliquer à ce niveau de l'huile d'olive; mais l'absence d'amélioration, la persistance de douleurs vives, l'apparition de l'œdème, de prurit intense et en même temps de la suppuration lui firent essayer l'application d'eau boricuée et d'une solution saturée d'acide picrique à partir du quatrième jour de l'accident. Le lavage à l'eau boricuée se faisait tous les deux jours, en même temps que la malade arrosait sa plaie deux fois par jour avec une solution d'acide picrique; la brûlure était rouge, laissant suinter un liquide louche, les dimensions de la plaie s'agrandissaient, en même temps que l'œdème; la douleur persistait, puis apparut un érythème papuleux tout autour de la lésion formant des taches rouges plus ou

moins limitées avec des papules au centre; l'érythème reste localisé pendant quelques jours à la jambe malade. Au douzième jour de ce traitement, c'est-à-dire le 2 mai, un érythème papuleux envahit tout le corps, en respectant toutefois la face et s'accompagnant de prurit. Le jour de son entrée, le 5 mai, l'érythème a atteint son maximum de développement : il a une coloration rougeâtre, disparaissant à la pression et se trouve surtout localisé autour de la brûlure, qui est à l'état de bourgeonnement et entourée d'excoriations aux genoux, aux cuisses, aux membres supérieurs, plus particulièrement du côté de l'extension, mais il prédomine sur la partie antérieure du thorax où il affecte la disposition des larges plaques. A l'examen du tube digestif : pas de vomissements à noter, l'appétit est bon, pas de douleurs au creux épigastrique, pas de diarrhée, le pouls est lent, irrégulier. En somme, absence de tous les symptômes qui accompagnent l'intoxication par l'acide picrique.

D'après cette observation, on peut dire que l'érythème dans ce cas est dû plutôt à l'emploi mal dirigé d'acide picrique. Comme nous le voyons, la malade applique sur la plaie deux fois par jour de l'acide picrique et cela pendant douze jours, avant que l'érythème se généralise, tandis que cette application ne doit se faire que tous les trois ou quatre jours, d'après M. Thiéry.

III. — Symptômes d'empoisonnement chez l'homme par l'acide picrique.

D'après les auteurs qui ont observé quelques cas d'intoxication par cet acide nous pouvons énumérer les symptômes qui en résultent et qui sont les suivants : du côté du tube digestif on a remarqué des douleurs de la région épigastrique, des vomissements et de la diarrhée vert-brune; le pouls est petit, rapide, il existe de la dyspnée, l'élévation de la température, les battements du cœur s'accélèrent, puis se ralentissent, la peau et les conjonctives se colorent en jaune, on a vu apparaître l'érythème surtout accentué au thorax et aux bras; comme dans l'ictère cet érythème est souvent papuleux et s'accompagne de pétéchies, prurigineux ou urticarien; dans les deux cas il y a pénétration dans la peau d'une matière étrangère qui lui donne sa coloration et qui en l'irritant provoque l'exanthème. Seitz et les autres auteurs ne donnent pas d'indication sur l'érythème et ils affirment que cette exanthème n'est qu'un phénomène accidentel dans le cours de l'empoisonnement par l'acide picrique semblable à celui que provoque l'absorption de la quinine, de l'iodure de potassium, de la morphine, du baume de copahu, etc., etc. La substance picriquée répandue dans la peau excite les nerfs sensitifs et provoque un prurit intense; le même phénomène a été observé sur les animaux intoxiqués par cette substance. L'urine est au commencement jaune, puis d'un rouge foncé

et on y révèle la présence de l'acide picrique éliminé, souvent à l'état de picrate de potasse ou de soude; il y a de l'anurie; dans les cas d'intoxication intense, l'urine contient des cellules épithéliales du rein, des cylindres hyalins. L'élimination de l'acide picrique se fait principalement par l'urine, mais le professeur Halla l'a trouvé encore dans les crachats; cet auteur a vu aussi des traces d'albumine. Adler n'a trouvé ni albumine, ni pigments biliaires. L'acide picrique se résorbe très vite, mais s'élimine, au contraire, très lentement; la coloration jaune de la peau était observée une heure après l'absorption dans la première observation, tandis que l'élimination par l'urine se continua longtemps et au treizième jour on a trouvé encore des traces de cet acide et dans l'observation de Adler au sixième jour il y en avait encore des traces. L'examen du sang fait dans la première observation montrait qu'il était rouge foncé, que le nombre de globules blancs augmentait et le rapport des globules blancs ou rouges était de 1 : 80-90. Le professeur Halla n'a pas remarqué le changement de forme des globules rouges, il n'a pas vu non plus des corpuscules jaunâtres brillants dans quelques globules rouges décrites par Mosler et Erb. La dose très forte agit sur le sang, en détruisant les globules rouges, provoquant les hémorrhagies rénale et l'inflammation de la muqueuse stomacale et intestinale.

Du côté des yeux on a remarqué l'hypéremie de la papille, des hémorrhagies rétinienne.

D'après le professeur Halla l'influence de l'empoisonne-

ment sur le centre nerveux, si manifeste sur les animaux, ne présente rien de remarquable chez l'homme et, en somme, tous les phénomènes ne sont pas graves, parce qu'une partie de l'acide est éliminé par les vomissements, une autre qui est restée dans l'estomac est évacuée par le lavage de l'estomac toujours nécessaire dans ces cas.

Les expériences sur le picrate de potasse qui ont été faites contre la fièvre intermittente, démontrent, d'après Dujardin-Beaumetz, que ce sel est moins toxique que l'acide picrique et que l'homme supporte longtemps la dose de 0 gr. 5 à 0 gr. 9.

Après une dose de 0,9 apparaît la coloration jaune des conjonctives et de tout le corps qui augmente à mesure qu'on continue le médicament. Le picrate de potasse provoque chez l'homme le ralentissement du pouls et la dose de 0,08, après une heure, fait baisser le pouls à 72 et ce n'est, d'après Erb, que de grandes doses qui peuvent provoquer de l'agitation, de la lourdeur dans la tête et la sensation de l'ivresse. L'urine est au commencement d'un jaune foncé, ensuite d'un brun noirâtre, mais ne contient ni albumine, ni pigment biliaire, du côté du tube digestif il y a de la flatulence et tendance à la diarrhée.

CHAPITRE III

Expériences sur les animaux relatives à la détermination des symptômes d'intoxication et de pouvoir toxique

Quelle est la dose toxique pour l'acide picrique ? La détermination de la dose toxique ne peut pas être faite avec une précision mathématique, car deux animaux de même espèce, pris dans des conditions aussi identiques que possible ne réagissent pas toujours de la même façon par rapport à la même substance chimique et les effets provoqués par une substance toxique ne sont pas seulement en rapport avec la dose de ce corps toxique, mais ils sont subordonnés à des propriétés vitales qui sont variables non seulement avec les espèces, mais aussi avec les individus, c'est ainsi que dans nos expériences sur les cobayes nous voyons qu'un cobaye (1^{re} Observation), meurt au bout de 40 minutes après avoir reçu la dose de 0 gr. 80 par kilogramme d'animal tandis qu'un autre cobaye (2^e Expérience), meurt en 20 minutes et n'a reçu que 0 gr. 72 par kilogramme ; ce dernier meurt dans un délai beaucoup plus court et avec une dose moins considérable. Nous tâcherons donc de déterminer approximativement la dose toxique. Erb a fait des expériences en 1864 avec le picrate d'alcalis sur les chiens et les lapins et il a vu

qu'après l'emploi continu de petites doses on ne remarquait pas de symptômes graves d'intoxication ; il a donné pendant 30 jours à un lapin qui pesait 1,700 grammes 0 gr. 06 de picrate de potasse et il a vu survenir la diarrhée en même temps que le poids diminuait. En outre, apparaissaient la coloration jaune des conjonctives, celle du corps, la coloration rouge-jaune de l'urine et des transformations dans le sang qui consistent en ce qu'un grand nombre de globules rouges disparaissent et le nombre de globules blancs augmentent.

Un autre lapin de 2,065 grammes a reçu en 19 jours (au commencement 0,06 par jour, ensuite 0,12 et enfin pendant les derniers 10 jours 0,18) 2,52 picrate de potasse et présentait les mêmes signes d'intoxication. Un jeune chien qui a reçu dans trois semaines 5 gr. 75 de picrate de soude ne présentait pas de graves signes d'intoxication ; ce même chien après la dose de 0 gr. 72 et 1 gr. 2 de picrate de soude avait de la diarrhée profuse, vomissements, dyspnée, mais il n'était pas mort et ce n'est que la dose de 1 gr. 32 de picrate de potasse, prise en une seule fois, qui produisit la mort en deux heures avec des convulsions et des vomissements abondants. Ces expériences sur les chiens et les lapins ont montré une grande résistance de ces animaux au picrate d'alcalis. D'après ces expériences on a vu que le picrate de potasse et le picrate de soude s'absorbent par le sang, que tous les tissus s'en imprègnent et que le picrate s'élimine par l'urine à laquelle il communique la coloration jaune, d'où l'on peut l'en extraire chimiquement.

On ne trouve dans l'urine ni albumine, ni pigments biliaires. De plus, le picrate alcalin détruit un grand nombre de globules rouges et augmente les globules blancs.

M. Rymza a fait des expériences sur les chats, auxquels il a donné de l'acide picrique dissous dans l'eau ; nous citons ici une de ses expériences :

Un chat de 2,700 grammes reçoit à 9 h. 33 minutes, 0 gr. 5 d'acide picrique dilué dans 30 centimètres cubes d'eau ; à 9 h. 43 des éternuements, quelques contractures dans les membres et les muscles de la nuque, le chat est agité.

9 h. 55 m. — Les éternuements et contractures continuent ; il est très agité.

10 h. 15. — La peau commence à se colorer en jaune.

10 h. 25. — Le chat se tient difficilement sur ses pattes, il a la démarche ataxique, en même temps des contractures incessantes des pattes de derrière.

10 h. 30. — Des convulsions : le chat tombe sur le côté et les convulsions deviennent générales puis emprosthotonus et après opisthotonus, les convulsions sont tétaniques. La respiration lente et difficile, le pouls irrégulier, puis la respiration s'accélère, la dyspnée survient.

10 h. 38. — Deuxième accès de convulsions qui sont généralisées, puis opisthotonus, convulsions des muscles des mâchoires, des cris plaintifs, sécrétions de salive abondantes, tétanos pendant quelques secondes. Dans l'intervalle la respiration atteint le chiffre de 40 par minute, le pouls 80, la pupille est très dilatée.

10 h. 45 m. — Un autre accès de convulsions. Respiration 48.

10 h. 47. — Accès de moindre durée.

L'analyse du sang montre que quelques globules rouges sont changés de forme.

10 h. 50. — Les convulsions durent moins, tétanos, respiration très lente, pouls 50 ; la respiration s'arrête d'abord, puis le pouls. A l'autopsie on trouve que les muscles de l'intestin grêle renferment de l'acide picrique, le sang est noir, la muqueuse de la vessie est rouge, enflammée, remplit d'urine foncée.

La deuxième expérience est faite sur un chat de 2,000 grammes lequel reçoit 0,910 d'acide picrique. Cet animal a montré des symptômes d'intoxication beaucoup moins accentués et l'animal guérit.

Ceux parmi les chats qui ont guéri présentaient les signes suivants : une heure après l'empoisonnement ils ont eu de la diarrhée, des efforts de vomissements, des urines rouges qui conservent cette coloration pendant quelques jours ; les contractures se répétaient seulement le jour de l'expérience ; la peau revient à sa couleur normale au deuxième jour et les conjonctives au troisième. Les deux premiers jours le poids diminue, il augmente cependant au cinquième jour, dans le sang la forme des globules rouges change ; le cœur s'accélère les premiers instants après l'ingestion du poison, se ralentit après, cela peut durer pendant 20 heures.

Expériences personnelles

Nous avons fait des expériences sur les grenouilles, cobayes, lapins et chiens ; nous avons obtenu les résultats suivants :

Expériences sur les grenouilles

1) Une grenouille de 25 grammes reçoit sous la peau 5 centimètres cubes de la solution qui contenait 0 gr. 005 d'acide picrique cristallisé ; elle reste vivante et ne présente que l'affaiblissement de la sensibilité durant peu de temps.

2) Sous la peau d'une autre injection de 1 centimètre cube de la solution contenant 0 gr. 01 d'acide picrique cristallisé ; mort au bout de 2 heures.

3) La troisième grenouille reçoit 2 centimètres cubes de la solution qui renferme 0 gr. 02 d'acide picrique cristallisé. Mort au bout de 45 minutes.

4) Injection de 3 centimètres cubes qui contient 0 gr. 03 d'acide picrique cristallisé. Mort en 25 minutes.

Nous avons plongé deux grenouilles dans un récipient qui contenait 3 litres d'eau pour 1 gr. 20 d'acide picrique, l'une d'elles est morte le sixième jour, et l'autre a survécu 8 jours, les téguments de cette dernière étaient fortement colorés en jaune.

Ces expériences démontrent que la dose toxique pour une grenouille de 25 grammes est de 0 gr. 01, c'est-à-dire

0 gr. 40 par kilogramme. La dose de 0 gr. 20 par kilogramme ne tue pas une grenouille (première expérience).

Les symptômes d'intoxication que présentaient les grenouilles sont les suivants : Abattement, insensibilité au bruit extérieur, puis exagération des reflexes, hyperexcitabilité, contractures et mort par paralysie du cœur.

Expériences sur les cobayes

PREMIÈRE EXPÉRIENCE. — *Cobaye de 750 grammes.* — *Température de l'animal avant l'injection 38°,9.*

3 h. 10. — Injection sous-péritonéale de 50 centimètres cubes de la solution d'acide picrique à 12 0/00, c'est-à-dire 0 gr. 60 d'acide picrique pur.

3 h. 20. — L'animal est abattu, les battements du cœur sont très accélérés.

3 h. 30. — Température 37°,8, les battements du cœur se ralentissent, l'animal s'agite et présente quelques contractures du train postérieur et des muscles de la nuque, la respiration est lente, pénible, saccadée.

3 h. 35. — Les battements du cœur sont extrêmement ralentis (75 par minute), des convulsions animent les muscles des mâchoires; température 37°, contractures des pattes de derrière.

3 h. 38. — Convulsions des muscles des mâchoires et des membres, convulsions toniques.

3 h. 40. — Température 34°,2, les reflexes des membres postérieurs sont abolis, un autre accès de convulsions,

sécrétion abondante de larmes qui sont jaunes et de la salive, la respiration s'accélère, dyspnée.

3 h. 45. — Température 35°, 5. Les convulsions se généralisent, emprosthotonus, opisthotonus, abolition des reflexes palpébraux et des membres, relâchement des sphincters.

3 h. 50. — Température 35°, 2, excrétion d'urine; la respiration s'arrête d'abord, puis le pouls. Mort dans le coma.

Autopsie. — La peau n'est pas colorée en jaune, le sang est rouge foncé, les urines ne contiennent pas d'acide picrique, le poumon très congestionné présente des taches rouge foncé à la surface; dans le cerveau les vaisseaux sont gorgés de sang; le cœur est rempli de sang noir coagulé, foie extrêmement congestionné.

DEUXIÈME EXPÉRIENCE. — *Cobaye de 500 grammes. Température avant l'expérience 39°.*

5 heures. — Injection de 30 centimètres cubes de la solution picriquée à 12 0 00 sous la peau (0 gr. 36 d'acide pur).

5 h. 10. — L'animal s'agite, respire difficilement, contractions rythmées des trains antérieur et postérieur, l'animal tombe sur le côté, température 37°, 5; contractures des muscles du visage.

5 h. 15. — Tout le corps est agité de convulsions, température 35°, 5, excrétion des urines, convulsions généralisées.

5 h. 25. — Tétanos. Mort.

Autopsie. — La peau est colorée en jaune, le ventre ballonné, l'examen des urines est négatif, le poumon et le foie extrêmement congestionnés ainsi que le cerveau, le rein faiblement congestionné.

TROISIÈME EXPÉRIENCE. — *Cobaye de 420 grammes.*

Injection sous la peau de 20 centimètres cubes de la solution saturée d'acide picrique. Après l'injection l'animal est abattu, paresseux et cet état dure 15 minutes, ensuite commencent des contractures des muscles de la mâchoire, les larmes et la salive coulent abondamment, peu à peu les convulsions animent le corps tout entier en même temps que la température s'abaisse et le pouls diminue, la respiration, ralentie d'abord, s'accélère ensuite, dyspnée et mort dans le coma au bout d'une heure.

QUATRIÈME EXPÉRIENCE. — *Cobaye de 600 grammes.*

Injection sous la peau de 10 centimètres cubes de la solution saturée ou 0 gr. 12 d'acide pur. L'animal au bout de 20 minutes commence à respirer difficilement, présente peu sensiblement le ralentissement des battements du cœur et quelques faibles contractures des muscles de la face, mais il n'a ni l'abaissement de la température, ni convulsions. Ce malaise dure 3 heures et l'animal guérit. Les urines étaient un peu rouges encore deux jours après, mais ne contenaient ni acide picrique, ni albumine, ni pigments biliaires ; la peau de l'animal était normale.

Nous avons injecté de petites doses répétées d'acide picrique en vue de montrer l'intoxication chronique et nous avons obtenu les résultats suivants :

CINQUIÈME EXPÉRIENCE. — *Cobaye de 820 grammes.*
Reçoit en injection sous-cutanée 8 centimètres cubes de la

solution saturée trois fois par semaine, soit en huit fois 64 centimètres cubes de la solution. — Mort.

Durant cette expérience, l'animal maigrissait (de 820 grammes au début, son poids deux jours avant sa mort descendait à 740 grammes), l'appétit diminuait, les urines rouges-jaunâtres devenaient noires les derniers jours, et contenaient des traces d'albumine, mais pas d'acide picrique. C'est ainsi que les urines augmentaient en quantité pendant les quatorze premiers jours et diminuaient ensuite.

SIXIÈME EXPÉRIENCE. — *Un autre cobaye de 700 grammes a reçu deux fois par semaine 4 centimètres cubes de la solution et il meurt après avoir reçu 132 centimètres cubes, c'est-à-dire 1 gr. 46 centigrammes d'acide picrique pur.*

L'analyse des urines faite avec le cyanure de potassium révèle la présence d'acide picrique quelques temps avant la mort et reste négative par rapport à l'albumine.

Tous les animaux intoxiqués chroniquement offrent les symptômes suivants :

Ils maigrissent, s'affaiblissent, l'appétit diminue, la peau conserve sa coloration normale, excepté le cobaye de la sixième expérience qui quelques jours avant sa mort avait la peau jaune et des conjonctives à peine colorées.

Les urines, sauf celle du sixième cobaye, ne révélaient pas la présence d'acide picrique, ni d'albumine ; la coloration était rouge noirâtre, la sécrétion d'urine augmentait au début et au contraire diminuait sensiblement les derniers jours. Les viscères étaient congestionnés. L'examen micros-

copique a montré que le foie présentait une congestion accentuée dans la zone sus-hépathique, la protoplasma de quelques rares cellules était granuleuse et il existait quelques globules graisseux, mais en nombre peu considérable, le rein était congestionné, mais sans altération profonde, ni néphrite et les tubes urinifères renfermaient du sang. Le poumon est très congestionné, il est le siège d'infractus multiples.

Nous pouvons conclure que la dose de 0 gr. 20 à 0 gr. 30 est déjà une dose toxique.

Expériences sur les lapins

PREMIÈRE EXPÉRIENCE. — *Lapin de 2,850 grammes.* Reçoit sous la peau 33 centimètres cubes de la solution d'acide picrique. En dehors de l'abaissement de la température et du ralentissement du pouls il ne s'est produit aucun signe d'intoxication. Le lendemain l'urine est jaune rougeâtre non albumineuse et augmentée en quantité; la peau est un peu colorée en jaune.

Trois jours après les urines présentaient encore cette coloration rouge, mais l'animal se portait bien, son poids avait augmenté.

Ce lapin reçut ainsi 0 gr. 14 d'acide picrique par kilogramme et ne fut nullement incommodé.

DEUXIÈME EXPÉRIENCE. — *Lapin de 2,650 grammes.* Injection trois fois par semaine de 8 centimètres cubes d'acide

picrique en solution saturée. Au bout de deux mois, après avoir injecté 200 centimètres cubes on s'arrête; ce qui donne une injection de 2 gr. 40 d'acide picrique pur ou 0 gr. 94 par kilogramme. Le lapin pendant ces deux mois a perdu 150 grammes de son poids; les urines rouges-brunes très foncées avaient augmentées en quantité.

Au bout de huit jours après l'interruption des injections l'animal était complètement rétabli, son poids revenu à la normale, l'urine était claire, transparente et négative à l'examen.

TROISIÈME EXPÉRIENCE. — *Lapin de 2,740 grammes.* A reçu en 40 jours 365 centimètres cubes de la solution ou 4 gr. 35 d'acide picrique pur (1 gr. 58 par kilogramme). Il présentait les mêmes phénomènes sauf que la peau tout en conservant la coloration normale était couverte en quelques endroits de croûtes brunâtres avec suintement séreux et l'animal perdait 1/11 de son poids en même temps que sa température tombait après chaque injection.

Nous voyons, que le lapin est très résistant vis-à-vis de l'acide picrique et que les petites doses répétées peuvent être longtemps supportées par lui sans grand dommage.

La dose minimum pour faire mourir un lapin dans un délai de 3 à 4 heures est de 0 gr. 35 par kilogramme d'animal. Il meurt avec des signes qui ressemblent trop à ceux que nous avons remarqué déjà sur les cobayes pour qu'il soit nécessaire de les décrire.

Analyse des urines

Pour la recherche de l'acide picrique dans les urines nous avons pris deux lapins ayant presque le même poids : un de 2,680 grammes et un autre de 2,700 grammes. Au premier à la veille de chaque analyse nous avons injecté 20 centimètres cubes de la solution d'acide picrique et nous avons recueilli les urines de 24 heures ; le second nous a servi à titre de témoin.

Les urines du premier lapin auquel on a injecté de l'acide picrique augmentèrent en quantité, prirent une coloration rouge foncée noirâtre, semblable aux urines qui renferment de l'acide phénique. L'examen au point de vue de la recherche d'albumine de pigments biliaires et du sang restait négatif, alors nous avons cherché si l'acide picrique étant un trinitrophénol ne s'élimine pas sous la forme de phénylsulfate et ne fait pas augmenter les sulfates et les sulfoconjugués. L'urine normale contient des sulfates et des phénylsulfates. Le sulfate de baryum est insoluble dans l'eau, les phénolsulfates de baryum sont solubles dans l'eau. Par conséquent si on acidule l'urine, par l'acide acétique, si on la porte à l'ébullition et si l'on ajoute un excès de chlorure de baryum, on précipite à l'état de sulfate de baryum tout l'acide sulfurique des sulfates et rien que l'acide sulfurique des sulfates.

Les phénylsulfatés dans l'urine se décomposent en phénol et en sulfates acides à l'ébullition quand elles sont

en présence d'acide chlorhydrique. Si donc on acidule l'urine par l'acide chlorhydrique, si on porte à l'ébullition et si on ajoute un excès de chlorure de baryum, en précipite à l'état de sulfate de baryte la totalité de l'acide sulfurique des sulfates et phénylsulfates.

On peut donc, avec deux dosages, obtenir ainsi à l'état de sulfate de baryum l'acide sulfurique des sulfates et l'acide sulfurique total; puis, en faisant déduction on obtient l'acide sulfurique des phénolsulfates. Pour cette analyse nous avons employé un procédé volumétrique qui consiste à verser dans un volume déterminé d'urine une solution titrée de chlorure de baryum tant qu'il se produit un précipité puis laisser déposer le précipité de sulfate de baryte et s'assurer au moyen d'une solution de sulfate de soude qu'on n'a pas employé un excès de chlorure de baryum. Pour préparer la solution titrée de chlorure de baryum on dissout 3 gr. 5 de chlorure de baryum cristallisé et desséché dans assez d'eau pour obtenir un litre de solution. 1 centimètre cube représente ainsi 1 centigramme d'acide sulfurique anhydre. On filtre alors l'urine non albumineuse d'un lapin injecté à l'acide picrique et on mesure 40 centimètres cubes de cette urine dans deux capsules (20 centimètres cubes dans chacune) qu'on chauffe au bain-marie pendant 45 minutes en ajoutant dans une de ces capsules 10 gouttes d'acide acétique et dans l'autre 10 gouttes d'acide chlorhydrique puis dans chacune de ces capsules on verse, au moyen d'une barette graduée goutte à goutte la solution titrée de chlorure de baryum. Chaque goutte produit en tombant un pré-

cipité de moins en moins abondant ; quant on croit approcher de la fin de l'opération on le laisse reposer et avec une baguette en verre on dépose une goutte de liquide sur une plaque de verre dont la face opposée est garnie d'un vernis noir ; puis avec une autre baguette on dépose à côté une goutte de la solution de sulfate de soude et on mélange ; tant qu'il ne se produit pas de précipité blanc c'est que l'urine ne contient pas un excès de chlorure de baryum et, par conséquent, renferme encore des sulfates, alors on ajoute encore la solution titrée de chlorure de baryum jusqu'à ce qu'on obtienne un très faible précipité sur la plaque de verre. Le nombre de centimètres cubes employés indique en centigrammes la quantité d'acide contenue dans la prise d'essai.

Il a été nécessaire d'ajouter, pour les 20 centimètres cubes employés dans notre première analyse, 14,4 centimètres cubes de chlorure de baryum pour précipiter l'acide sulfurique de sulfates et 16 centimètres cubes pour précipiter l'acide sulfurique total de sulfates et de phénylsulfates.

Il suffit ensuite de multiplier par la quantité d'urine de vingt-quatre heures, pour obtenir la quantité de sulfates et de phénylsulfates éliminés pendant ce temps.

Pour constater s'il existe une différence dans l'élimination des sulfates et des sulfoconjugués des urines de ces deux lapins, picriqué et non picriqué, la même analyse était faite sur les urines du deuxième lapin. Dans ce dernier cas il fallait ajouter moins de chlorure de baryum pour précipiter la même quantité de sulfates et de sulfoconjugués,

que pour l'urine picriquée du premier lapin et par conséquent l'élimination de sulfates et de sulfoconjugués en 24 heures était plus considérable chez le lapin picriqué que chez le lapin normal.

Nous ajoutons à la fin de cet ouvrage deux tableaux qui montrent les résultats obtenus d'après nos cinq analyses sur les urines de lapin picriqué (premier tableau) et celle du lapin normal (deuxième tableau). Chaque point noir de ces tableaux indique la quantité (en centimètres cubes) d'urine rendue en 24 heures, les points rouges indiquent les sulfates et les phénylsulfates exprimés en centigrammes, et les points bleus montrent les sulfates.

Quels sont les rapports entre les urines, les sulfates et les sulfoconjugués éliminés par deux lapins d'après ces tableaux? Prenons les chiffres totaux des cinq analyses et comparons-les pour les deux cas :

	II Tableau	I Tableau
Quantité totale d'urine :	740	1575
	$\frac{740}{1575} = \frac{1}{2}$	
— — de sulfates (en SO_4H_2) :	3,10	7,75
	$\frac{310}{777} = \frac{1}{2,5}$	
— — de sulfoconjugués (en SO_4H_2) :	10,7	1,10
	$\frac{107}{110} = \frac{1}{1,02}$	

D'après ces chiffres les urines du lapin normal sont en rapport avec celles du lapin picriqué comme 1 à 2 et en considérant le poids de deux lapins comme le même on a pu conclure que l'acide picrique fait augmenter les urines — il agit par conséquent comme un faible diurétique.

Les rapports entre les sulfates (1 à 2,5) et les sulfoconjugués (1 à 1,2) nous conduisent aux mêmes résultats positifs, à considérer l'augmentation de ces composés en cas de présence d'acide picrique dans l'organisme.

Pour vérifier les résultats auxquels nous sommes arrivés nous avons répété la même expérience avec les mêmes lapins, seulement le second lapin qui nous avait servi à titre de témoin dans nos premières recherches nous sert maintenant pour les injections et c'est le premier lapin qui dans cette seconde expérience nous servira à son tour comme témoin.

	III Tableau Lapin témoin 1590	IV Tableau Lapin picriqué 1820
Quantité totale d'urine:		
— — de sulfates (en SO_4H_2):	702	1 : 1,14 780
— — de sulfoconjugués (en SO_4H_2):	80	1 : 1,1 164 1 : 1,8

Si nous comparons maintenant d'après les II^e et IV^e tableaux, les chiffres des urines, des sulfates et des sulfoconjugués du même lapin, mais considéré dans différentes circonstances, nous remarquons que les chiffres du dernier tableau sont augmentés (des urines et des sulfates). De cela nous pouvons conclure que la quantité de sulfates et de sulfoconjugués éliminés par l'urine augmente après l'injection de l'acide picrique et que ce dernier en outre agit comme un diurétique.

Si nous n'avons pas obtenu les mêmes résultats d'après les III^e et I^{er} tableaux, c'est parce que l'acide picrique s'éliminant très lentement prolonge son action au point de vue

de l'élimination d'urine, de sulfates et de sulfoconjugués longtemps après la suspension de son emploi: c'est pour-quoi ces chiffres (III^e tableau) ne s'abaissent pas et ne sont pas renversés d'une façon appréciable.

Nous avons fait une expérience sur l'isotonie du sang d'un lapin auquel nous avons injecté sous la peau 34 centimètres cubes de la solution d'acide picrique. Cette expérience nous a montré que l'isotonie du sang picriqué est plus faible que celle du sang normal et tandis que l'isotonie du sang normal d'un lapin est de 6,5 à 7, le sang picriqué ne se dialyse pas à 6,5.

Expériences sur les chiens

Chien de 9,000 grammes.

5 heures. — Injection en partie sous-cutanée, en partie intraveineuse de 175 grammes d'eau picriquée renfermant 2 gr. 10 d'acide cristallisé.

5 h. 20. — Respiration saccadée diaphragmatique, battements du cœur lents.

5 h. 30. — Quelques secousses convulsives, la température s'abaisse, les battements du cœur deviennent plus lents.

5 h. 40. — Vomissements bilieux, séreux et séro-sanguinolents, convulsions. •

6 heures. — Nouvel accès de convulsions qui deviennent de plus en plus fréquentes.

7 heures. — L'animal meurt avec hypothermie et dans le coma. Viscères congestionnés.

Par conséquent l'animal succombe après avoir reçu 0 gr. 23 d'acide picrique pur par kilogramme au bout de deux heures.

Quelques autres expériences nous ont montré que la dose de 0 gr. 18 par kilogramme d'animal faisait mourir un chien en 36 heures et ce n'est que la dose de 0 gr. 12 par kilogramme qu'il supportait facilement.

La dose toxique minimum est de 0 gr. 12 à 0 gr. 18 par kilogramme.

MM. Rapp, Christénson, Wilenoit et Spring ont trouvé que l'acide picrique à la dose de 0 gr. 60 pour le chien est très toxique et la mort survient au bout d'une heure dans les convulsions, le coma et les vomissements.

Il est intéressant de noter en les résumant, les phénomènes généraux qui accompagnent chez les animaux l'intoxication aiguë par l'acide picrique.

Après une courte période d'abattement, les animaux s'agitent, les muscles de la face se contractent puis peu à peu les contractions gagnent les membres, les accès de convulsions toniques se rapprochent de plus en plus, les convulsions deviennent générales, les pupilles se dilatent, les vomissements (chez les chiens) surviennent qui sont bilieux et séro-sanguinolents et les animaux meurent les uns dans le coma avec hypothermie considérable, les autres au milieu d'une crise convulsive.

En outre, on constate que les battements du cœur se ralentissent et la température s'abaisse progressivement, la respiration devient plus rare, plus ample, l'inspiration

est brusque et l'expiration prolongée, à la fin, la respiration s'accélère et s'arrête avant le cœur. Les sécrétions lacrymales, salivaire, urinaire, parfois intestinale augmentent. La peau se colore en jaune.

Les viscères sont congestionnés, surtout le cerveau.

CONCLUSIONS

I. — Pour conclure, on peut dire que les petites doses d'acide picrique sont facilement supportées par les animaux et que la dose toxique minimum prise en une seule fois et *par kilogramme d'animal* est différente suivant l'espèce (grenouille — 0 gr. 45 centigrammes, chat, — 0 gr. 12, cobaye, — 0 gr. 25, lapin, — 0 gr. 35, chien — 0 gr. 15).

II. — Les symptômes d'intoxication chez l'homme sont : vomissements, diarrhée, coloration jaune de la peau. Ils diffèrent de ceux des animaux en ce sens que l'acide picrique chez ces derniers provoque des convulsions et a une action considérable sur les centres nerveux, mais ne présente rien de remarquable à ce point de vue sur l'homme.

III. — Les petites doses d'acide picrique agissent comme un faible diurétique.

IV. — L'acide picrique s'élimine par l'urine, sous forme de sulfates et de sulfoconjugués.

V. — Les rares faits d'intoxication par cet acide chez l'homme sont dus, les uns à l'emploi d'une dose énorme, les autres aux défauts de technique thérapeutique.

VI. — Les cinq observations que nous avons réunies sur l'empoisonnement par l'ingestion d'acide picrique montrent que malgré l'absorption énorme (trois fois une cuillerée à soupe, une cuillerée à café et 5 gr. 80) tous les malades ont été guéris ; les vomissements qui suivent immédiatement après débarrassent l'organisme de cette substance et, d'après Chapuis, l'acide picrique est donc son contrepoison, car à doses suffisantes il est presque toujours rejeté par les vomissements. Dans deux observations d'érythème

généralisé par application sur la plaie d'acide picrique nous trouvons le défaut de technique (page 20), une influence éthylique possible avec coïncidence d'infection grippale qui en s'associant ont pu produire l'aspect éruptif (page 18). En somme, d'après Seitz, l'érythème provoqué par l'acide picrique est très rare et n'est qu'un phénomène accidentel, pareil à celui que provoque l'absorption de la quinine, de l'iodure de potassium, etc.

VII. — La couleur jaune de la peau ne survient pas aussi facilement qu'on le pense et n'apparaît qu'après une forte dose prise à l'intérieur ou de petites doses souvent répétées. Dujardin-Beaumetz a donné contre la fièvre intermittente la dose de 0 gr. 10 répétée et il n'a observé ni coloration de la peau en jaune ni troubles digestifs.

VIII. — Nous avons pris à l'intérieur pendant une huitaine 0 gr. 10 d'acide picrique par jour et nous n'avons remarqué ni changement de couleur de la peau ni aucun malaise général ; si même la coloration jaune apparaît elle n'incommode nullement le malade.

D'après tout ce que nous avons dit et prenant en considération sa faible solubilité dans l'eau (12 0/00), son emploi méthodique tel qu'il était préconisé par M. Thiéry ne peut jamais provoquer aucun signe d'empoisonnement et au contraire ses propriétés kératoplastique, kératogénique et analgésique doivent le faire préférer aux autres topiques en pansement.

Vu :
Le Doyen,
BROUARDEL.

Vu et permis d'imprimer :
Le Vice-Recteur de l'Académie de Paris,
GRÉARD.

Vu bon à imprimer :
Le Président de la Thèse,
CHARLES RICHET.

BIBLIOGRAPHIE

- ADLER. *Selbstmordversuch durch Vergiftung mit Picrinsäure* (Wien. med. Woch., 1880, XXX, 819-821.
- Bulletin et Mémoires, Société de Chirurgie*. Paris, 1898, janvier 19, XXIV, 46-53. Note sur deux cas d'intoxication par l'acide picrique dans le traitement des brûlures.
- CHAPUIS. *Précis de toxicologie*, 1889, in 12°, 490-495.
- DAKHYL. *Contribution critique à l'étude du traitement des brûlures*. Thèse de Paris, 1898.
- DEBACQ. *De l'emploi de l'acide picrique en thérapeutique*. Thèse de Paris, 1898.
- Dictionnaire Encyclopédique de Dechambre*. Société Médicale, XXIV. Acide picrique,
- Dictionnaire Thérapeutique — Acide picrique* par DUJARDIN-BEAUMETZ, IV-16.
- FILLEUL. *Traitement des brûlures superficielles par la solution saturée d'acide picrique*. Thèse de Paris, 1894.
- HALLA. *Ein Fall von Picrinsäure Vergiftung* Prag. Med. Woch., 1882, VII, 490-503. Wien Med. Presse, 1882, XXIII, 1526.
- JONES. *On the erythramalysis produced by picric acid*.
- KARPLUS. *Ein Fall von Picrinsäure Vergiftung* Ztschr. f. Klin. Med. Berl., 1893, XXII, 210-219.
- PAPOSOGLOU. *Contribution à l'étude du traitement des brûlures par l'acide picrique*. Thèse de Paris, 1896.
- RYMSZA. *Ein Beitrag zur Toxicologie zur Picrinsäure*. Dorpat, 1889.
- THIÉRY. *Titre et travaux*, février 1895; *Progrès Médical* 1895; *Gazette des hôpitaux*, 18 janvier 1894, 27 février 1894, 11 septembre 1897, 19 avril et 5 mai 1898; *Presse médicale*, 22 octobre 1898; *Douzième Congrès de Chirurgie*, Paris, 1898.
- Efficacité et innocuité du pansement picrique*.
- WEST. *Poisoning by picric acid*. Brit. Med. J. Lond. 1894, I, 144.

TABLEAU I.

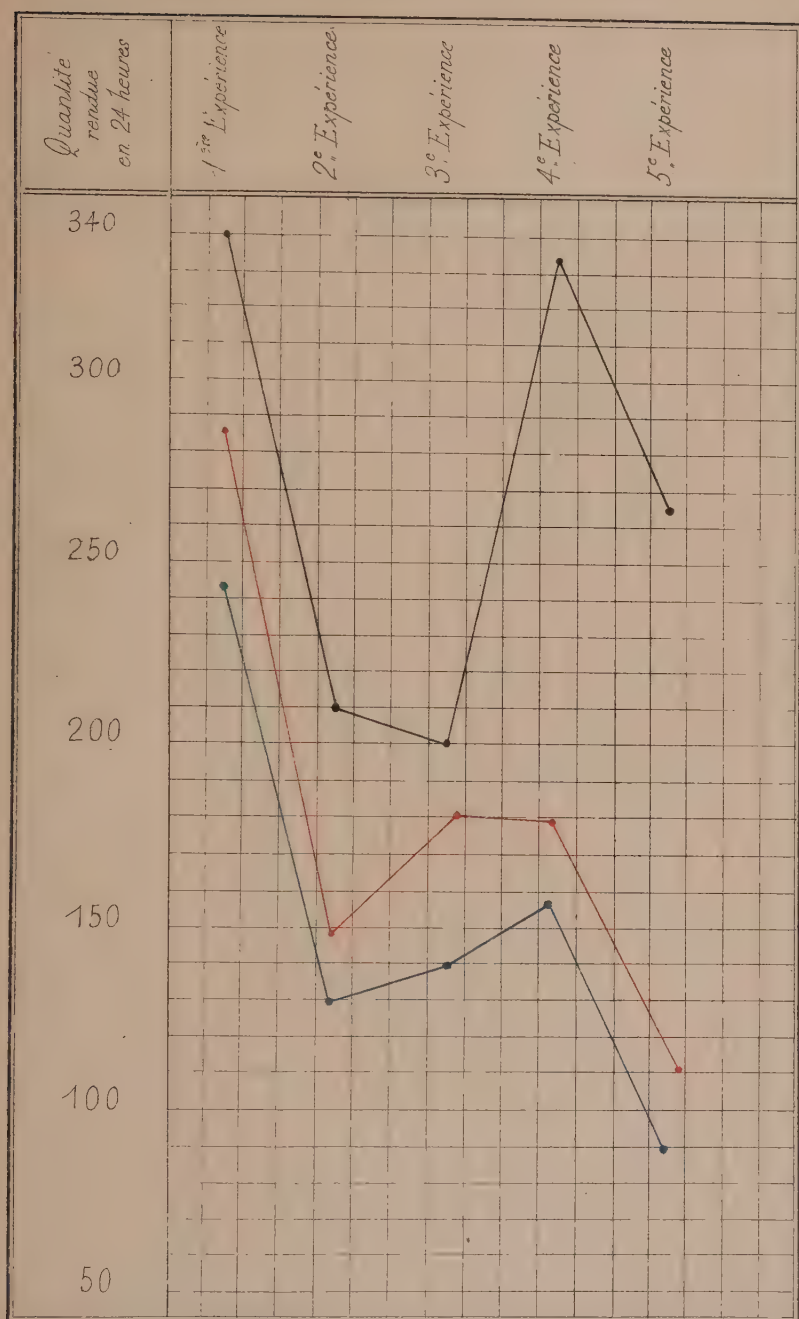


TABLEAU II.

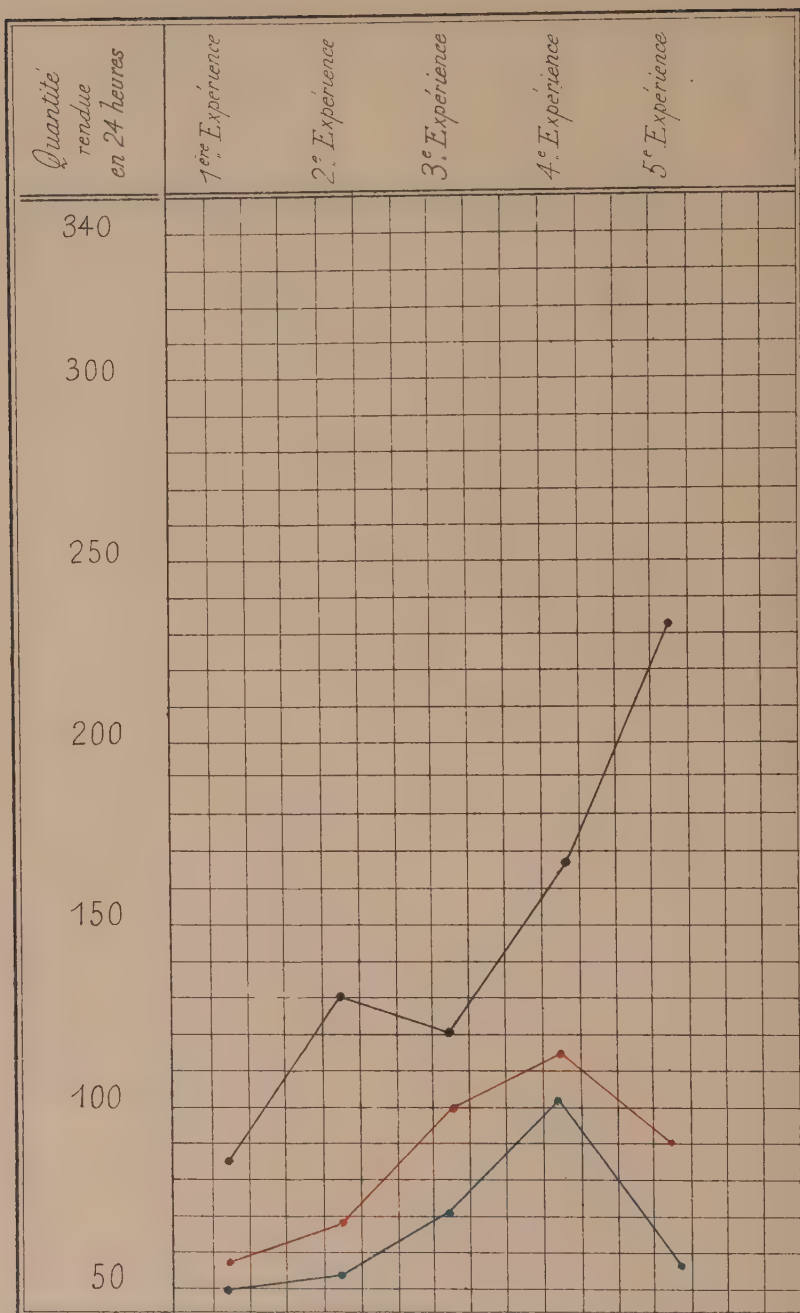


TABLEAU III.

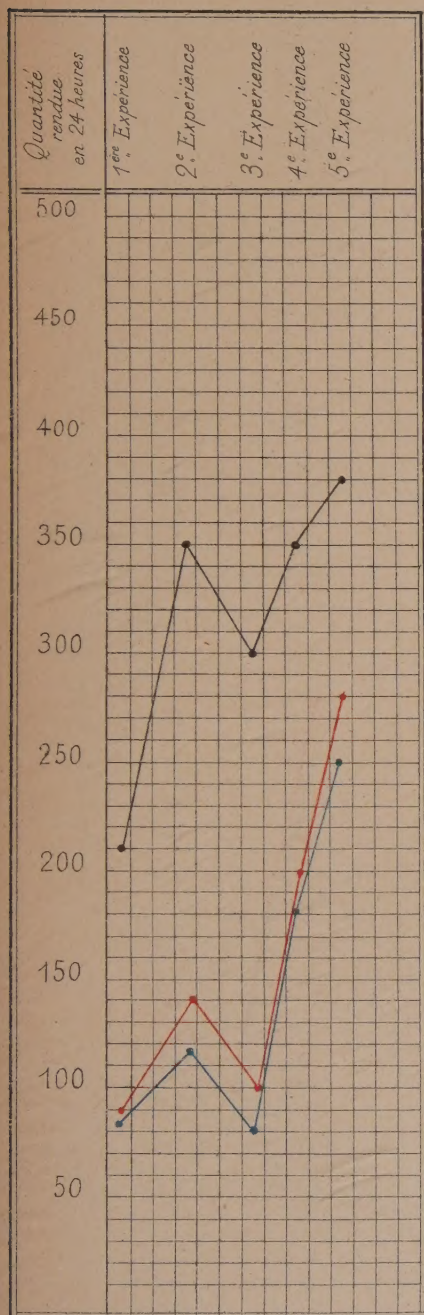


TABLEAU IV.

